

ANALYSE CONFORMATIONNELLE ET FLEXIBILITE D'ARYL-2 TETRAHYDROFURANNES ENCOMBRES.  
ETUDE PAR RMN ET MECANIQUE MOLECULAIRE.

GILBERT DANA<sup>1\*</sup>, ESTERA TOUBOUL<sup>1</sup>, ODILE CONVERT<sup>2</sup>, YVES LOUIS PASCAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Stéréochimie Réactionnelle, Bât. F.

<sup>2</sup> Laboratoire de Chimie Organique Structurale, UA 455

<sup>3</sup> Laboratoire de Chimie Organique, UA 408

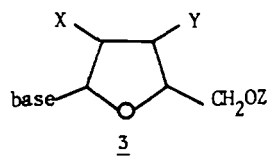
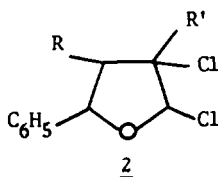
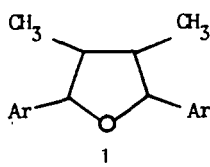
Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05 France

(Received in Belgium 30 October 1987)

Résumé - Les aryl-2 tétrahydrofurannes de la figure 1 ont été examinés par RMN du proton. Les couplages vicinaux montrent clairement qu'à l'intérieur même de chacune des séries a, b ou c, le tétrahydrofuranne peut subir une inversion conformationnelle selon l'encombrement et l'orientation relative des substituants. Les enthalpies libres de rotation du groupe aromatique ont été mesurées pour les molécules 2b et 6b ( $\Delta G^\ddagger = 10$  kcal/mol vers 195K et 205K respectivement), 2c (13,9 kcal/mol vers 280K) et 6c (18,3 kcal/mol vers 350K). Le calcul des énergies stériques de quelques molécules par le programme MM2 a permis d'interpréter les résultats de la RMN. On montre qu'en fait aucune des molécules étudiées n'est rigide. Le tétrahydrofuranne peut présenter deux minima ou un seul minimum d'énergie pour une conformation du type N ou S, selon les cas. Ses déformations par pseudorotation sont libres et n'entraînent pas de réorientation importante du groupe aromatique. En revanche la rotation de ce dernier ne peut souvent se produire qu'avec assistance de la pseudorotation, les deux mouvements de la molécule étant alors corrélés.

Abstract - The 2 aryl tetrahydrofurans presented in fig 1, have been studied by <sup>1</sup>H NMR. As shown by an inspection of vicinal couplings, the tetrahydrofuran ring in each series a, b or c may undergo a conformational inversion, depending on the bulkiness and relative orientation of the substituents. The free energies of activation for the rotation of the aryl group have been measured for molecules 2b and 6b ( $\Delta G^\ddagger = 10.0$  kcal/mol at 195K and 205K respectively), 2c (13.9 kcal/mol at 280K) and 6c (18.3 kcal/mol at 350K). Computer calculations by MM2 program carried out on some compounds allowed us to explain the NMR results. As a matter of fact, none of the studied molecules is rigid. The tetrahydrofuran ring may exhibit two or only one energy minima for a N or S type conformation. Its distortions by free pseudorotation do not lead to an important reorientation of the aromatic group. In return, the rotation of this group results in a variation of the tetrahydrofuran conformation: so, in this case, there is a correlation between the two motions of the molecule.

De nombreuses études par RMN en solution ont été consacrées au problème de la conformation du cycle tétrahydrofurannique et de sa flexibilité. Dans la série des lignanes tétrahydrofuranniques 1<sup>1,2</sup> qui ne comportent que des substituants non polaires, on trouve généralement des couplages JHH vicinaux de valeurs moyennes <sup>2</sup>, (6 à 8 Hz), correspondant probablement à des mélanges conforma-



tionnels complexes. A l'inverse, lorsqu'un substituant polaire en  $\alpha$  de l'oxygène, impose, par son effet anomère <sup>3</sup>, une conformation rigide à la molécule, les couplages (notamment trans) peuvent voisiner 0 ou 12 Hz (dérivés halogénés 2<sup>4a</sup>, furannoses, ou autres substances naturelles possédant un oxygène en position anomère <sup>4b</sup>).

Dans le cas des nucléosides 3, se pose en plus le problème de l'orientation relative des deux hétérocycles, correspondant à l'isomère syn ou anti <sup>5</sup>, la rotation entre les deux cycles étant alors réputée bloquée. En fait, on dispose de peu de données sur ce mouvement et sa relation avec la flexibilité du cycle tétrahydrofurannique.

Dans le présent mémoire, nous avons entrepris d'étudier l'effet de l'encombrement stérique sur la rigidité moléculaire de quelques dérivés des aryl-2 tétrahydrofurannes diversément substitués par des groupements non polaires (fig. 1) et de déterminer dans quelle mesure la rotation du groupe aromatique peut être corrélée aux déformations du tétrahydrofuranne.

Les données expérimentales issues de la RMN (mesures des couplages <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> en relation avec la grandeur des dièdres et des vitesses de rotation du groupe Ar en relation avec les barrières d'énergie de rotation à diverses températures) sont confrontées aux résultats des calculs par la méthode MM2 <sup>6</sup>. Nous nous sommes attachés en particulier à déterminer les conformations stables du tétrahydrofuranne lorsque le groupe aromatique est dans la position la plus favorable et lorsqu'on le contraint à effectuer progressivement une rotation.

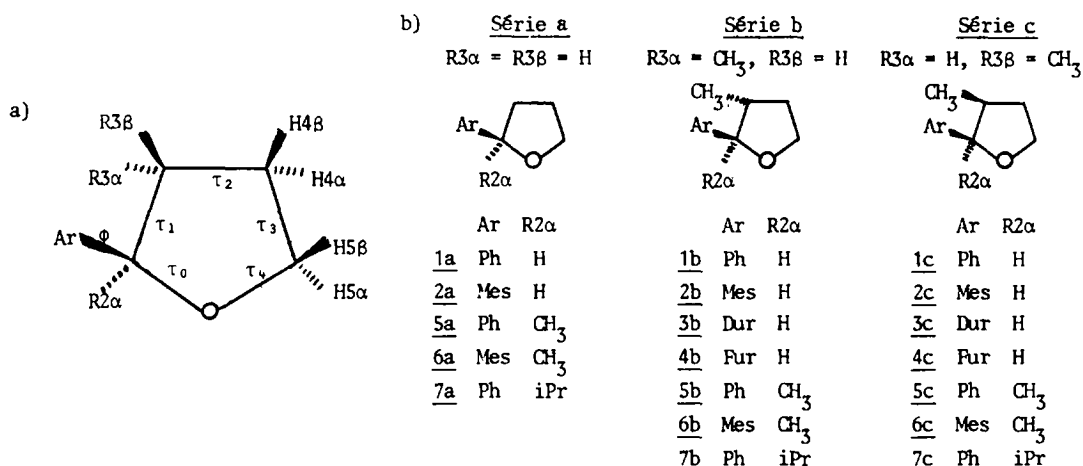


Fig. 1 : a) Désignation des dièdres et des substituants du tétrahydrofuranne.

$\phi$  représente le dièdre de OC2 avec la liaison C1'C2' du cycle aromatique ( $\phi = 0^\circ$  correspond à OC2 dans le plan de Ar).

b) Désignation des substances et des séries étudiées.

Mes = triméthyl-2',4',6' phényle ; Dur = tétraméthyl-2',3',5',6' phényle ; Fur =  $\alpha$ -furyle.

La description des conformations du cycle tétrahydrofurannique a été faite par la méthode de la pseudorotation <sup>7,8</sup>. Chaque sommet se déplaçant alternativement au-dessus et au-dessous du plan moyen, l'interconversion entre les conformations se fait par propagation continue du gauchissement. Deux paramètres de pseudorotation P et  $\tau_m$  caractérisent chaque conformation. La phase de pseudorotation P donne sa position sur le cercle de pseudorotation à partir d'une conformation origine P=0° (fig. 2a) qui a été choisie conformément à la définition d'Altona et Sundaralingam .

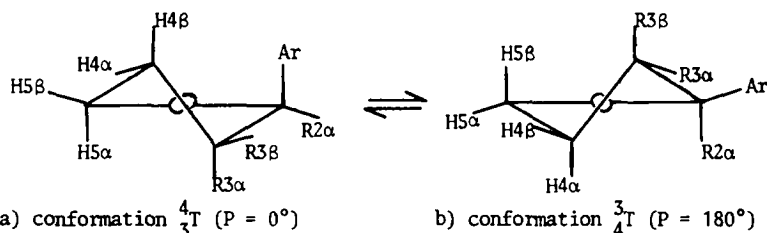


Fig. 2 : Représentation schématique des conformations limites du pôle nord (P = 0°) et du pôle sud (P = 180°) du cercle de pseudorotation. Rappelons que les valeurs de  $\tau_2$  sont positives dans la région nord et négatives dans la région sud ( $\tau_2 = \tau_m \cos P$ ) (voir fig. 9).

Nous avons vérifié que la définition de Cremer et Pople<sup>8</sup> (plus rigoureuse, mais moins utilisée dans le cas des nucléosides) donne en fait le même résultat ( $\pm 2^\circ$ ). Le paramètre de gauchissement  $\tau_{9m}$  représente l'angle maximum pouvant être atteint par un dièdre endocyclique. Le signe des dièdres du cycle et leur grandeur  $\tau_j$  (fig. 1) se déduisent de P et  $\tau_m$  par les relations

$$\tau_j = \tau_m \cos [P + 144(j-2)]$$

avec j entier variant de 0 à 4 et où  $\tau_j$ ,  $\tau_m$  et P sont exprimés en degrés.

La présence des substituants introduit une barrière d'énergie potentielle susceptible de gêner la libre pseudorotation et d'imposer des conformations stables<sup>10</sup>.

### Résultats expérimentaux.

#### Spectres de RMN du proton. Etude des couplages vicinaux.

Les spectres de RMN ont été effectués à 250 MHz en solution diluée dans  $CDCl_3$ . En cas de difficulté de lecture des couplages, nous avons changé de solvant ( $C_6D_6$  ou  $CD_3COCD_3$ ) ou de fréquence (500 MHz). Certains spectres ont dû être résolus par la méthode d'itération (programme PANIC de Bruker); d'autres, notamment dans la série a ( $R3\alpha = R3\beta = H$ , fig. 1 et tableau 2) n'ont pas pu être entièrement résolus. Les tableaux 1 et 2 rassemblent les paramètres  $\delta$  et J observés. L'examen des couplages, notamment trans (tableau 2) met en évidence des changements conformationnels importants pour les différentes molécules. On sait en effet que deux hydrogènes trans se trouvant en position biaxiale présentent un grand couplage de 10 à 11 Hz, alors que, en position biéquatoriale, leur couplage est seulement de 1 ou 2 Hz<sup>4,11</sup>. Par exemple, dans la série c, on discerne pour les

Tableau 1. Déplacements chimiques des protons des Aryl-2 tétrahydrofurannes (solution  $CDCl_3$ , TMS interne).

	$\delta H5\alpha$	$\delta H5\beta$	$\delta H4\alpha$	$\delta H4\beta$	$\delta H3\alpha$	$\delta H3\beta$	$\delta H2\alpha$	$\delta H_{Ar}$ et $Me_{Ar}$
1a	3,94	4,09	2,0	2,0	2,32	1,81	4,90	7,3
2a	3,92	4,09	2,08	2,15	2,15	1,9	5,14	6,8 et 2,33(o), 2,21(p)
5a	3,99	3,87	1,97	1,80	2,15 <sup>a</sup>	2,03 <sup>a</sup>	1,53 <sup>b</sup>	7,21(p), 7,32(m), 7,39(o)
6a	3,91	3,50	1,87	1,81	2,3 <sup>a</sup>	2,2 <sup>a</sup>	1,52 <sup>b</sup>	6,8(m), 2,45(o), 2,21(p)
7a	3,92	3,76	1,86	1,68	2,21 <sup>a</sup>	2,08 <sup>a</sup>	2,0 <sup>c</sup>	7,2(p) et 7,33(o,m)
					$\delta Me3\alpha$	$\delta H3\beta$		
1b	4,01	4,09	1,68	2,18	1,09	2,06	4,29	7,2 à 7,4
2b	3,93	4,07	1,71	2,27	1,02	2,40	4,75	6,8(m), 2,35(o), 2,25(p)
3b	3,96	4,17	1,76	2,37	1,07	2,50	4,96	6,95(p), 2,25 et 2,31(o,m)
4b	3,90 <sup>a</sup>	3,94 <sup>a</sup>	1,60	2,17	1,03	2,39	4,30	7,35( $\alpha$ ); 6,28 et 6,2( $\beta$ )
5b	4,03	3,90	1,66	2,01	1,11	2,30	1,38 <sup>b</sup>	7,22(p), 7,3(m), 7,4(o)
6b	3,85	3,60	1,47	1,87	1,10	2,74	1,52 <sup>b</sup>	6,8(m), 2,43(o), 2,2(p)
7b	3,96	3,72	1,50	1,68	1,13	2,65	2,11 <sup>c</sup>	7,2 à 7,4
					$\delta H3\alpha$	$\delta Me3\beta$		
1c	3,88	4,12	2,11	1,68	2,47	0,58	4,90	7,25
2c	3,72	4,12	2,26	1,69	2,64	0,65	5,21	6,78(m), 2,26(o), 2,24(p)
3c	3,75	4,20	2,30	1,76	2,71	0,77	5,35	6,92(p), 2,25 et 2,26(o,m)
4c	3,79	4,09	2,03	1,78	2,43	0,73	4,88	7,30( $\alpha$ ); 6,28 et 6,15( $\beta$ )
5c	4,0	4,15	2,09	1,56	2,20	0,69	1,56 <sup>b</sup>	7,2(p), 7,3(o,m)
6c <sup>d</sup>	3,91	3,92	2,30	1,62	2,72	0,67	1,46 <sup>b</sup>	6,80(m), 2,44(o), 2,21(o)
7c	3,88	4,14	1,96	1,46	2,52	0,75	2,24 <sup>c</sup>	7,2 à 7,35

La détermination des faces  $\alpha$  et  $\beta$  (fig. 1) est effectuée par mesure des effets Overhauser nucléaires sur les produits deutériés<sup>16</sup>.

a) Valeurs interchangeable.

b) Singulet du  $Me2\alpha$

c) Hydrogène tertiaire du groupe iPr. Les méthyles (2 doublets) sont à 0,8 et 0,9 ppm pour 7a, à 0,72 et 0,83 ppm 7b et à 0,7 et 1,0 ppm pour 7c.

d) Spectre dans le benzène  $C_6D_6$ .

Tableau 2. Valeurs en Hz des couplages vicinaux  $^3J_{HH}$  observés sur le cycle tétrahydrofuranne

	couplages H4H5				couplages H3H4				couplages H2H3: JMe3	
	J cis		J trans		J cis		J trans		J cis	J trans
	4 $\alpha$ 5 $\alpha$	4 $\beta$ 5 $\beta$	4 $\alpha$ 5 $\beta$	4 $\beta$ 5 $\alpha$	3 $\alpha$ 4 $\alpha$	3 $\beta$ 4 $\beta$	3 $\alpha$ 4 $\beta$	3 $\beta$ 4 $\alpha$	2 $\alpha$ 3 $\alpha$	2 $\alpha$ 3 $\beta$
1a	7,3	7,1	6,5	6,8	6,7	8,5	5,8	7,7	7,0	7,5
2a <sup>b</sup>	~8,0	~7,0 <sup>a</sup>	~7,5	5,6					6,5 <sup>c</sup>	10 <sup>c</sup>
5a <sup>b</sup>	6,4 <sup>a</sup>	8,0 <sup>a</sup>	5,5	7,3						
6a	7,3 <sup>a</sup>	6,2 <sup>a</sup>	8,4	3,7						
7a <sup>b</sup>	7,7	8,0	6,0	6,3	8,4 <sup>c</sup>	8,0	8,0	4,6 <sup>c</sup>		
1b <sup>d</sup>	8,6	7,3	8,2	4,4		7,5		8,6		8,2
2b <sup>d</sup>	8,8	7,5	8,7	4,7		8,0		8,0		9,5
3b	8,5	7,3	7,3	5,2		8,2		8,3		9,4
5b	8,0	7,3	7,1	4,9		7,0		7,5		7,0
6b	7,3	8,1	4,7	7,1		7,2		2,8		7,0
7b	8,0	9,7	3,6	8,2		6,6		2,1		6,9
1c	8,0	8,0	5,6	6,8	6,9		5,7		6,4	7,1
2c	7,5	7,5	5,1	7,5	7,8		5,5		7,5	7,2
3c	7,0	7,4	4,3	8,3	8,0		5,9		7,8	7,2
4c	7,0	8,4	3,7	8,7	7,1		8,7		7,3	7,2
5c	7,1	8,5	3,8	8,5	7,0		8,8			6,9
6c <sup>e</sup>	9,7	7,9 <sup>a</sup>	9,3	3,0	7,0		0,8			6,8
7c	6,6	8,2	3,1	9,1	6,5		9,7			6,7

Tous les couplages géminaux présentent des valeurs peu variables :

$$J_{H3\alpha H3\beta} = J_{H4\alpha H4\beta} = 12,3 \text{ Hz et } J_{H5\alpha H5\beta} = 8,2 \text{ Hz.}$$

- Couplages correspondant à la valeur trouvée dans le produit deutérié <sup>16</sup>
- Valeurs mesurées à 500 MHz
- Valeurs interchangeableables
- Mesure à 500 MHz dans l'acétone
- Valeurs mesurées dans le benzène C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, par ajustement des paramètres (programme PANIC).

N.B. Le solvant et la fréquence (250 ou 500 MHz) sont tels que les couplages observés correspondent à des spectres du 1er ordre (sauf pour 6c). Les couplages manquant dans la série a correspondent à des parties de spectre non résolues. Pour 1a, H4 $\alpha$  et H4 $\beta$  restent toujours synchrones, mais la simulation du spectre avec les couplages lus est satisfaisante.

molécules 4c, 5c et 7c d'une part, 6c d'autre part, deux types de conformations contrastées. Dans le premier cas, ces conformations (du type Nord) présentent des protons 3 $\alpha$ , 4 $\beta$  et 5 $\alpha$  nettement axiaux alors que pour 6c, ces protons sont équatoriaux (conformation Sud). Les trois autres substances (1c, 2c, 3c) semblent appartenir à la première famille (Nord), mais avec une différence notable au niveau du dièdre C3C4. En revanche en série a, on n'observe souvent que des couplages de valeur moyenne. Ces variations seront discutées en même temps que les résultats des calculs des conformations stables.

Notons en ce qui concerne la molécule 1c que les six couplages entre les protons H3, H4 et H5 sont égaux deux à deux. Cette coïncidence fortuite fait qu'il devient possible d'attribuer ces couplages de deux façons, correspondant à des interprétations différentes du spectre. L'interprétation retenue, est basée sur les calculs d'énergie effectués par la méthode M<sup>12</sup>. Pour chaque conformation, les couplages sont calculés par l'équation de Karplus et la moyenne est faite le long du chemin de pseudorotation en admettant une répartition de Boltzman. La concordance obtenue est de l'ordre de 0,5 Hz. Cette attribution assure une régularité logique dans la série 1c, 2c, 3c (tableau 2) en tenant compte de l'ordre des encombrements stériques Ph < Mes < Dur. En revanche, la molécule 4c, avec Ar =  $\alpha$ -furyle, se place résolument en dehors de cette série (Pur < Ph !) et présente une ressemblance frappante avec 5c.

Vitesse d'échange des méthyles en ortho du mésitylène. Mesure des  $\Delta G^\ddagger$  de rotation.

Les méthyles en ortho sur le substituant aromatique ont des environnements magnétiques différents et, si la durée de vie des conformations stables est suffisante, ils doivent donner lieu à des signaux distincts (rotation gênée). Cela a été observé en RMN du  $^{13}\text{C}$  pour les composés dihydrofuranniques analogues <sup>12</sup>, et apparaît dès la température ambiante en RMN du proton pour les molécules 2c, 3c et 6c. Avec les molécules 2b et 6b, le même dédoublement est observé à basse température, mais il n'apparaît pas pour 2a et 6a, même à  $-100^\circ\text{C}$ .

Les vitesses de rotation  $k$  (en  $\text{sec}^{-1}$ ) ont été déterminées par ajustement des paramètres ( $\nu_A - \nu_B$ ,  $k$  et  $T_1$ ) en utilisant le programme DNMR3 <sup>13</sup> d'analyse des formes de raies. Les enthalpies libres d'activation  $\Delta G^\ddagger$  sont alors déduites par application de l'équation d'Eyring <sup>12</sup>.

Les spectres à basse température (molécules 2b et 6b) ont été effectués dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . Le solvant est assez visqueux <sup>14</sup> et la simulation des spectres n'est pas très satisfaisante. L'échelle des températures a été étalonnée à l'aide du méthanol, par deux mesures en début et fin d'expérience en utilisant la relation <sup>15</sup>

$$T(\text{K}) = 537,4 - 0,571 \Delta\nu(\text{Hz à } 250 \text{ MHz})$$

Pour la molécule 2b, l'écart  $\nu_A - \nu_B = 18 \text{ Hz}$  (à 250 MHz) est relativement faible et les mesures n'ont pu être faites que sur une zone restreinte de température :  $k_{185,5} = 4 \text{ sec}^{-1}$ ,  $k_{190} = 11 \text{ sec}^{-1}$ ,  $k_{194} = 16,5 \text{ sec}^{-1}$  et  $k_{198} = 27 \text{ sec}^{-1}$ . Ces constantes de vitesse conduisent à un  $\Delta G^\ddagger = 10,1 \text{ kcal/mole}$  à peu près constant.

Pour 6b, l'écart  $\nu_A - \nu_B$  est plus important (34 Hz), les vitesses de rotation sont plus rapides, mais les  $\Delta G^\ddagger$  du même ordre de grandeur (valeurs en kcal/mole) :

T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$
181	8	9,65	191	24	9,78	200	52	9,96
185	14	9,66	195	31,5	9,89	205	88	10,0

révélant un terme entropique probablement négatif.

Les molécules 2c et 6c présentent des écarts  $\nu_A - \nu_B$  plus importants (51 et 42 Hz respectivement) et des domaines de températures de mesure plus commodes. La présence du signal de H4 $\alpha$  entre les deux pics des méthyles ortho nous a conduit à préparer les molécules sélectivement deutériées en 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$  (schéma 1) <sup>16</sup>

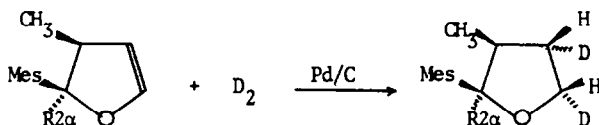


Schéma 1

Pour le produit 2c ( $R2\alpha = \text{H}$ ), le déplacement chimique du méthyle para est également dans la région étudiée (tableau 1). Il varie légèrement par effet de solvant et nous avons choisi de faire les spectres dans l'acétone- $d_6$  ( $\delta\text{CH}_3 \text{ para} = 2,19 \text{ ppm}$ ). Les  $\Delta G^\ddagger$  mesurés sont plus importants que dans les cas précédents et semblent indiquer l'existence d'un terme entropique également négatif ( $\Delta G^\ddagger$  en kcal/mole):

T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$
249,8	8,5	13,44	271,2	48	13,71	279,8	87,5	13,83
262,7	24	13,62	275,5	68	13,74	284,1	112	13,91

Dans le cas de la molécule 6c dideutériée ( $R2\alpha = \text{CH}_3$ , schéma 1), le signal du méthyle para (mieux séparé vers les hauts champs) ne gêne plus. Le solvant utilisé est  $\text{CDCl}_2\text{-CDCl}_2$  (peu volatil). L'écart  $\nu_A - \nu_B$  des fréquences des deux sites ortho est de 42 Hz. Pour le domaine de température exploré (55 à  $95^\circ\text{C}$ ), la détermination des températures a été effectuée avec l'éthylène glycol, grâce à la relation <sup>15</sup> :  $T(\text{K}) = 446,4 - 0,402 \Delta\nu(\text{Hz à } 250 \text{ MHz})$

Nous avons utilisé une méthode de lecture directe de la température en introduisant l'éthylène-glycol dans un capillaire coaxial du type habituellement utilisé pour les références externes. Chaque spectre contient alors les signaux donnant la température de l'expérience ( $\Delta G^\ddagger$  exprimés en kcal/mole):

T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$	T(K)	k sec <sup>-1</sup>	$\Delta G^\ddagger$
327,8	4,4	18,24	343	15,2	18,28	364,2	65,5	18,40
335,4	8,9	18,22	350,6	26,2	18,32	367,9	81,0	18,43
			359,5	48,0	18,37			

Calcul des énergies stériques par la méthode MM2<sup>6</sup>: Recherche des conformations stables et des barrières d'énergie de pseudorotation et de rotation du groupe aromatique.

Nous avons étudié la surface d'énergie potentielle stérique en faisant varier de façon systématique deux paramètres: le dièdre  $\tau_2$  du cycle tétrahydrofuranne et le dièdre  $\phi$  des liaisons O-C2 et C1'-C2' (fig. 1).

Des explorations préliminaires à partir de différentes géométries d'essai initiales en faisant varier  $\phi$  et en optimisant l'énergie par rapport à toutes les autres coordonnées ont permis d'obtenir des conformations correspondant à des minima locaux dans les régions N et S. A partir de ces conformations optimisées (notamment en ce qui concerne l'orientation du groupe aromatique) le trajet de pseudorotation a été obtenu en deux fois en imposant une variation de  $\tau_2$  de +45° à 0° pour la partie N-E (ou N-W) et de -45° à 0° pour la partie S-E (ou S-W), en optimisant l'énergie par rapport à toutes les autres coordonnées (variation de  $\tau_2$  par incréments de 5°, sauf au voisinage des minima, incréments de 1°). Il a été vérifié que les deux demi-trajets conduisent à des conformations indentiques pour  $\tau_2 = 0$ . Le parcours peut se faire *a priori* par l'est ( $P = 90^\circ$ ) ou par l'ouest ( $P = 270^\circ$ ) par des trajets non énergétiquement équivalents. La méthode donne le plus favorisé. Nous avons représenté sur la figure 3, les courbes donnant l'énergie stérique totale de quelques molécules des séries a, b et c en fonction de  $\tau_2$  dans ce parcours.

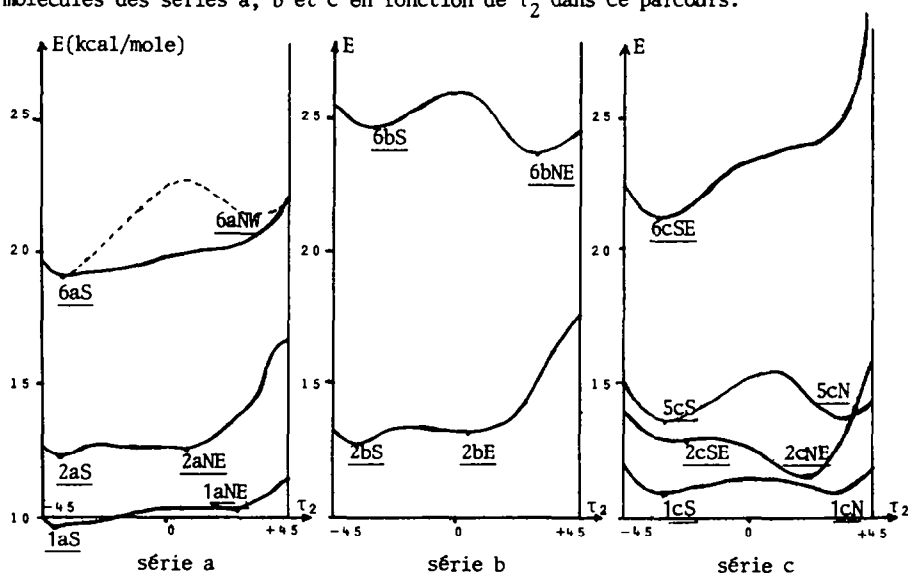


Fig. 3 : Courbes des énergies stériques calculées (MM2) en fonction de la valeur du dièdre  $\tau_2$  (valeurs obtenues par optimisation par rapport à toutes les autres coordonnées).

Il peut arriver (cas de la molécule 6a par exemple) que le parcours du côté énergétiquement le moins favorable révèle l'existence d'un minimum d'énergie, local. Nous verrons que ce minimum est un passage obligé, lors de la rotation du groupe aromatique. Les parcours sont réalisés dans les deux sens de façon à éviter les discontinuités accidentelles se produisant parfois dans l'exploration de la surface d'énergie potentielle (relaxation brutale dans des vallées de plus basse énergie). Les géométries ont été analysées tout au long de ces trajets de moindre énergie afin de surveiller l'évolution de la conformation du cycle tétrahydrofuranne. Les valeurs de  $P$  et  $\tau_m$  ont été

évaluées avec les relations  $\tau_i = \frac{\tau_1 + \tau_4 - \tau_0 - \tau_3}{3,08 \tau_2}$  et  $\tau_m = \tau_2 / \cos P$

et l'orientation du cycle aromatique selon la valeur de  $\phi$ .

Ces parcours de libre pseudorotation permettent de déterminer les conformations stables de la molécule. Ces conformations sont décrites dans le tableau 3 où nous avons également mentionné les valeurs des dièdres endocycliques et les longueurs des liaisons. Dans le tableau 4, nous avons reporté la valeur des dièdres des substituants, notamment les dièdres des hydrogènes, utiles pour l'évaluation des couplages en RMN, et dans le tableau 5, la valeur des angles de valence endocycliques et des angles de valence entre les deux substituants de chaque carbone (exo).

Tableau 3. Description des conformations stables. Valeurs des paramètres calculés (MM2):

E : énergie stérique (en kcal/mole) ;  $\phi$  : angle de rotation de Ar en degrés ( $\phi = 0$  si le plan de Ar contient O1-C2) ; P : angle de phase de pseudorotation (en degrés) ;  $\tau_m$  : paramètre de gauchissement (ou plissement, en degrés) ;  $\tau_i$  ( $i = 0$  à 4) : angles dièdres endocycliques du cycle tétrahydrofuranne (figure 1) ;  $r_{ij}$  : longueur de la liaison i-j, en Å ;  $\Delta E_\phi$  : barrière d'énergie potentielle du processus de rotation du cycle aromatique (en kcal/mole).

	E	$\phi$	P	$\tau_m$	$\Delta E_\phi$	dièdres endo					longueur des liaisons (Å)					
						$\tau_0$	$\tau_1$	$\tau_2$	$\tau_3$	$\tau_4$	$r_{12}$	$r_{23}$	$r_{34}$	$r_{45}$	$r_{15}$	$r_{26}$
1aS	9,6	48,0	170,5	39,2	0,9	-18,2	36,4	-38,8	30,3	-7,9	1,426	1,534	1,529	1,533	1,425	1,513
1aNE	10,2	55,0	48,7	40,3	1,7	-20,5	-5,3	26,5	-40,0	38,4	1,427	1,541	1,531	1,529	1,420	1,515
2aS	12,2	40,9	169,7	37,7	4,6	-19,1	35,7	-37,0	28,1	-6,0	1,425	1,534	1,529	1,533	1,426	1,524
2aE	12,5	42,9	79,2	40,1	--	-35,6	16,2	7,5	-29,0	40,6	1,423	1,538	1,536	1,533	1,421	1,523
6aS	19,0	-26,2	193,3	39,2	10,6	-3,5	27,1	-38,2	36,7	-21,7	1,433	1,545	1,529	1,523	1,420	1,548
6aNW*	21,2	-31,0	-46,1	49,8	8,4	45,2	-48,8	34,6	-8,1	-24,4	1,431	1,546	1,528	1,533	1,426	1,543
2bS	12,8	46,4	171,2	37,6	8,9	-18,2	35,1	-37,1	28,7	-6,9	1,426	1,538	1,532	1,532	1,425	1,525
2bE	13,3	46,3	88,6	39,9	9,0	-38,3	21,9	1,0	-23,6	38,8	1,423	1,541	1,539	1,533	1,420	1,524
6bS	24,8	32,7	152,6	37,3	7,9	-27,4	37,7	-33,1	18,1	6,0	1,433	1,547	1,530	1,532	1,426	1,555
6bNE	23,9	-16,2	41,0	42,5	8,9	-16,4	-11,4	32,1	-42,2	38,2	1,433	1,562	1,537	1,521	1,414	1,556
1cS	11,0	14,0	143,2	40,1	5,5	-34,2	41,1	-32,1	13,9	12,5	1,422	1,536	1,534	1,536	1,425	1,514
1cN	11,0	45,8	36,8	40,0	6,2	-12,4	-13,8	32,0	-41,1	34,0	1,429	1,544	1,532	1,529	1,420	1,516
2cSE*	15,2	15,0	125,3	41,1	12,4	-40,6	39,2	-23,8	1,1	24,7	1,420	1,539	1,537	1,536	1,422	1,527
2cNE	13,6	35,9	59,1	41,0	19,4	-26,9	2,2	21,0	-38,1	41,1	1,425	1,546	1,536	1,530	1,420	1,525
5cN	13,9	29,5	4,9	37,3	4,4	9,2	-29,9	37,2	-33,5	15,5	1,433	1,546	1,530	1,529	1,423	1,532
5cS	13,9	-6,8	140,6	38,7	4,4	-33,6	39,1	-29,9	11,3	14,1	1,426	1,543	1,534	1,534	1,424	1,524
6cSE	21,5	-17,1	136,9	41,5	20,8	-37,1	40,9	-30,3	9,1	18,3	1,428	1,549	1,535	1,529	1,422	1,547

\* Les conformations 6aNW et 2cSE ne sont pas à proprement parler des minima d'énergie (voir texte)

Tableau 4. Valeurs calculées des dièdres exocycliques des substituants du cycle tétrahydrofuranne : dièdres entre hydrogènes et, entre parenthèses, dièdres entre un carbone et un hydrogène

Dièdres	2 $\alpha$ 3 $\beta$	2 $\alpha$ 3 $\alpha$	3 $\beta$ 4 $\beta$	3 $\beta$ 4 $\alpha$	3 $\alpha$ 4 $\beta$	3 $\alpha$ 4 $\alpha$	4 $\beta$ 5 $\beta$	4 $\beta$ 5 $\alpha$	4 $\alpha$ 5 $\beta$	4 $\alpha$ 5 $\alpha$
1aS	166,4	43,4	-43,2	-165,5	79,1	-43,2	34,3	-87,5	156,6	34,7
1aNE	117,2	-3,7	33,5	-89,1	153,0	30,4	-42,6	-166,4	79,3	-44,5
2aS	168,3	45,6	-41,2	-163,1	80,5	-41,4	32,1	-89,5	154,0	32,4
2aE	145,7	25,6	10,6	-110,8	130,5	9,1	-30,8	-154,2	89,7	-33,7
6aS	(157,5)	(32,6)	-41,6	-165,1	77,9	-45,4	39,9	-82,7	162,7	40,0
6aNW	(70,8)	(-48,5)	47,3	-74,6	162,4	40,5	-10,7	-133,3	111,9	-10,7
2bS	169,6	46,1	-42,7	-164,6	(77,9)	(-44,1)	32,7	-88,9	154,3	32,7
2bE	154,3	33,4	0,1	-120,9	(119,2)	(-1,7)	-25,0	-148,1	94,6	-28,6
6bS	(174,8)	(52,8)	-40,5	-161,4	(76,9)	(-44,0)	21,4	-99,8	142,5	21,2
6bNE	(119,2)	(-6,5)	35,6	-87,8	(151,7)	(28,3)	-44,2	-168,5	77,3	-47,0
1cS	168,4	45,1	-35,0	-155,6	87,2	-33,4	18,5	-103,5	139,0	17,0
1cN	106,4	-15,4	43,0	-79,9	162,1	39,2	-43,8	-167,3	78,4	-45,1
2cSE	169,0	46,0	(-25,4)	(-145,7)	95,2	-25,1	4,6	-118,0	124,6	2,0
2cNE	127,4	6,3	(31,7)	(-90,4)	150,1	28,1	-39,9	-163,8	81,1	-42,9
5cN	91,3	-31,6	46,5	-75,7	165,8	43,6	-37,2	-159,1	84,8	-37,1
5cS	164,5	49,2	-31,8	-151,9	88,9	-31,2	15,6	-106,2	135,5	13,6
6cSE	(169,7)	(44,1)	(-32,1)	(-152,6)	87,3	-33,3	13,1	-109,0	133,2	11,1

Tableau 5. Angles de valence des atomes du cycle tétrahydrofuranne (endo, angle entre liaisons du cycle ; exo, angle entre les substituants).

$\theta^\circ$	1aS	1aNE	2aS	2aE	6aS	6aNE	2bS	2bE	6bS	6bNE	1cS	1cN	2cSE	2cNE	5cN	5cS	6cSE
O1 endo	108,3	107,0	108,3	105,7	111,3	108,0	108,5	105,8	109,7	110,6	107,7	107,8	107,2	106,4	109,5	108,8	110,2
C2 endo	106,7	107,3	107,1	106,5	103,5	97,6	107,0	106,0	103,6	103,5	105,0	107,5	103,7	107,2	106,0	103,8	100,4
exo	109,7	109,9	109,6	109,9	107,2	108,4	109,9	110,2	115,6	106,7	107,8	108,5	107,6	107,8	112,0	107,7	107,4
C3 endo	100,1	103,7	100,1	103,7	104,2	101,8	100,0	103,2	102,1	104,6	99,6	102,8	101,0	103,5	102,0	101,3	102,7
exo	109,0	107,7	108,5	107,5	110,1	104,0	108,3	107,3	106,7	108,3	109,0	107,8	108,4	107,3	108,3	108,6	109,5
C4 endo	100,8	100,9	101,5	103,5	98,9	100,7	101,6	104,2	102,1	99,8	103,2	100,3	104,0	101,9	100,3	103,0	102,2
exo	108,9	109,0	108,7	108,4	109,0	108,6	108,7	107,9	107,9	108,7	107,9	109,0	107,8	108,5	108,5	107,2	107,3
C5 endo	107,5	104,6	107,8	105,1	106,1	106,7	107,6	105,6	108,1	103,2	107,7	105,0	107,0	104,3	107,3	107,8	107,1
exo	108,8	109,5	108,6	109,2	108,9	108,9	108,5	109,0	108,2	109,1	108,7	109,3	108,3	109,5	108,7	108,5	108,4

A partir de ces conformations stables, on étudie alors la barrière de rotation du groupe aromatique en faisant tourner le groupe Ar (variation de  $\phi$  entre 0 et 180° par incréments de 10° sauf au voisinage des extrema, incréments de 1°). Pour chaque valeur de  $\phi$ , l'énergie est optimisée par rapport à toutes les autres coordonnées. De nouveau, les parcours sont effectués dans les deux sens de façon à éviter les discontinuités accidentelles (qui sont apparues surtout dans les cas de gros encombrements stériques). On détermine ainsi les barrières de rotation  $\Delta E_\phi$  des groupes aromatiques (tableau 3) à rapprocher des valeurs  $\Delta G^\ddagger$  mesurées par RMN.

#### Discussion

Pour la molécule 1a, peu encombrée, il n'apparaît pas de conformations vraiment privilégiées (fig. 3). Cela explique bien les valeurs expérimentales des couplages vicinaux  $^3J_{HH}$  (tableau 2) qui sont manifestement des moyennes pour l'ensemble des conformations possibles. On note en particulier que tous les couplages trans sont de l'ordre de 6 à 8 Hz. Il existe deux minima locaux au fond de cuvettes très peu profondes de la surface d'énergie potentielle, 1aS et 1aNE (tableau 3). La rotation du phényle n'induit pas de déformation corrélée notable de l'hétérocycle (P varie entre 165° et 170,5° pour 1aS, et entre 46° et 48,7° pour 1aNE). Toutefois cette légère ondulation suffit à abaisser au maximum la barrière de la rotation du phényle : les barrières calculées en figeant les positions des atomes lourds de l'hétérocycle passent en effet de 0,9 à 2,7 kcal/mole pour 1aS et de 1,7 à 4,7 kcal/mole pour 1aNE. D'autre part, lors de la déformation de l'hétérocycle entre les conformations S et N, le phényle ne se réoriente pratiquement pas.

Dans la molécule 2a, la présence du mésityle, plus volumineux que le phényle réduit l'étendue du palier d'énergie de déformation de l'hétérocycle dans la région N par rapport à 1a car le groupe Ar a plus de difficulté à se mettre en position axiale. Les nombreuses conformations presque équivalentes sont de type Sud avec un minimum 2aS, de géométrie très voisine de 1aS, au fond d'une cuvette peu profonde (0,3 kcal/mole). Cette prédominance des conformations Sud, se manifeste par

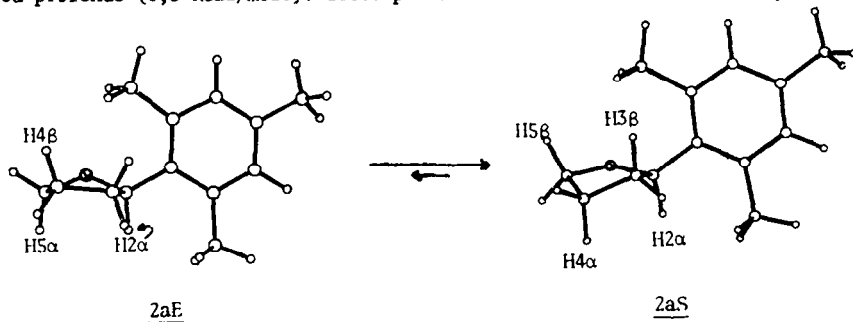


Fig. 4 Conformations stables de la molécule 2a



la différenciation des couplages JH4H5 trans (5,6 et 7,5 Hz pour 2a au lieu de 6,8 et 6,5 Hz pour 1a) et nous a incité à attribuer le couplage de 10 Hz à JH2 $\alpha$ H3 $\beta$  : la représentation de la molécule est pratiquement la même que pour 2bS dans la figure 6, sauf que le méthyle 3a est remplacé par un hydrogène. La rotation du mésityle correspond à une barrière de 4,6 kcal/mole, plus élevée qu'avec 1aS et s'accompagne d'une déformation corrélée plus importante de l'hétérocycle (P varie de 115° à 180°). Les variations de P sont analogues au cours de la rotation de Ar pour 2aE.

Dans 6a, la présence supplémentaire d'un méthyle en 2 $\alpha$  accentue la stabilité relative de la conformation 6aS. L'écart plus important des couplages JH4H5 trans, 8,4 et 3,7 Hz, en résulte (tableau 2). La valeur  $\phi = -26^\circ$  correspond au méthyle-2 $\alpha$  voisin du plan bissecteur du mésityle (fig.5). L'hétérocycle peut se déformer suivant deux trajets sur le cercle de pseudorotation : le premier S + E + N est le plus aisé (barrière d'environ 1 kcal/mole), l'autre S + W + N un peu plus difficile (2,5 kcal/mole) conduit à une conformation 6aNW métastable caractérisée par un plissement  $\tau_m = 49,8^\circ$  exceptionnellement grand (tableau 3). Le groupe aromatique bouge assez peu au cours de ces déformations. En revanche, la rotation du mésityle, plus gênée que dans les cas précédents, en raison des interactions importantes qui apparaissent entre le Me2 $\alpha$  et l'un des méthyles *ortho* s'accompagne de déformations corrélées importantes de l'hétérocycle. Deux trajets d'énergies équivalentes semblent possibles, avec des états de transition au voisinage de la région équatoriale, l'un vers l'Est ( $E^\ddagger = 29,6$  kcal/mole,  $\phi = 89,7^\circ$ ,  $P = 69,6^\circ$ ,  $\tau_m = 33,6^\circ$ ,  $\tau_2 = 11,7^\circ$ ), l'autre vers l'Ouest ( $E^\ddagger = 31,1$  kcal/mole,  $\phi = 100^\circ$ ,  $P = -120^\circ$ ,  $\tau_m = 31,6^\circ$ ,  $\tau_2 = -17,0^\circ$ ), ce dernier trajet passant par la conformation métastable 6aNW. Dans le calcul de ce dernier trajet, il apparaît des discontinuités dans la variation de P avec  $\phi$  que nous n'avons pas pu éliminer<sup>17</sup> et qui sont dues à la pression d'un des méthyles *ortho* sur le méthyle 2 $\alpha$ . Si les cinq atomes lourds de l'hétérocycle étaient figés, la rotation de Ar exigerait 12,2 kcal (au lieu de 10,5) pour 6aS et 32 kcal (au lieu de 8,4) pour 6aN, la gêne étant surtout due à des interactions mettant en jeu les méthyles, H5 $\beta$ , la paire libre de l'oxygène, ainsi qu'à des déformations des angles de valence. La rotation de Ar induit nécessairement des déformations corrélées de l'hétérocycle. De plus, elle force les molécules éventuellement dans la conformation 6aN à basculer vers la conformation plus stable 6aS. Le processus n'apparaît toutefois pas comme concurrentiel de la pseudorotation sans réorientation du mésityle.

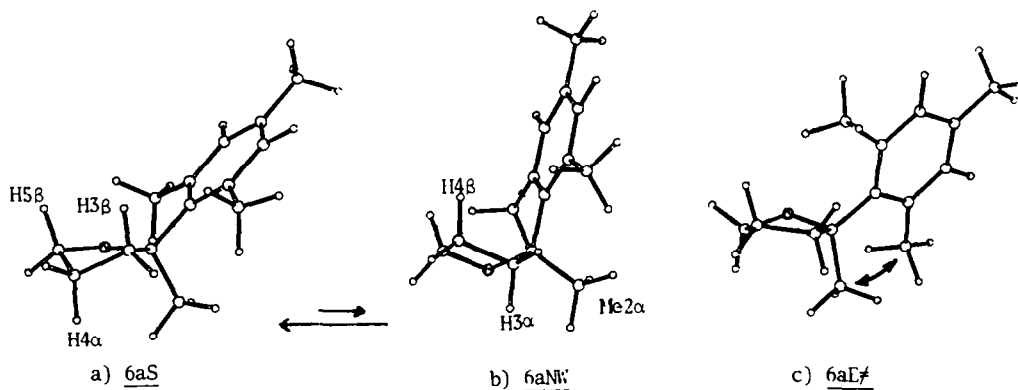
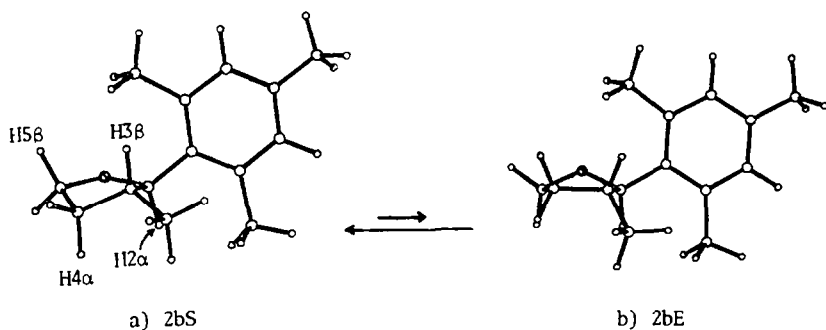
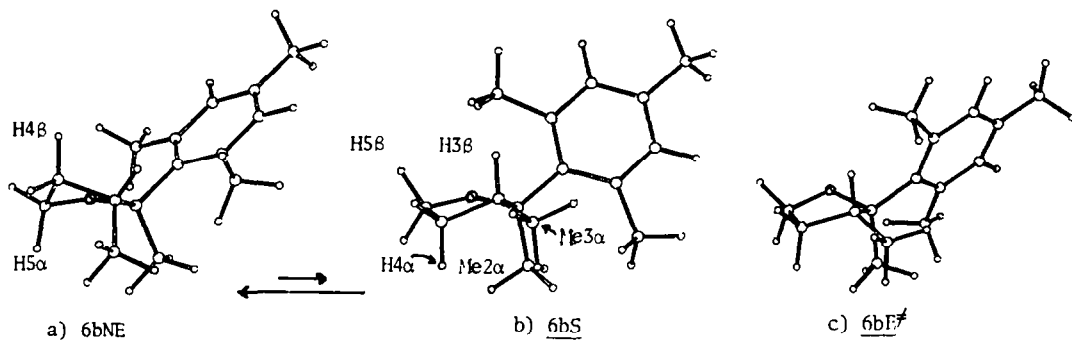


Fig. 5 Molécule 6a - a) conformation stable 6aS ; b) conformation stable 6aNW du trajet Ouest ; c) rotation de Ar : état de transition au cours de la déformation corrélée Est.

Dans la série b, (mésitylène et méthyle trans), la courbe d'énergie de libre pseudorotation de 2b rappelle celle de 2a (fig. 3). On voit sur JH2H3 trans que le caractère biéquatorial des deux substituants est plus accentué que dans 1b, (9,5 Hz au lieu de 8,2) (tableau 2 et fig. 6). L'hétérocycle est très flexible avec une conformation 2bS au fond d'une cuvette très peu profonde (= 0,4 kcal) et un méplat pour 2bE. Les processus possibles de rotation de Ar paraissent nombreux et énergétiquement équivalents, s'accompagnant de déformations corrélées de l'hétérocycle permettant de passer par 2bE. Les états de transition correspondent à des interactions maximales entre Me3 $\alpha$  et l'un des méthyles *ortho*, pour une valeur de  $\phi$  de l'ordre de  $-30^\circ$ . La barrière d'énergie calculée ( $\Delta E\phi = 9$  kcal/mole, tableau 3) correspond bien au  $\Delta G^\ddagger$  mesuré (= 10 kcal/mole).

Fig. 6. Conformations stables 2bS et 2bE.

Comme pouvaient le laisser prévoir les valeurs des couplages  $J$  trans du tableau 2, on trouve pour 6b un changement spectaculaire dans l'allure de la courbe d'énergie de pseudorotation, aussi bien par rapport à 6a que par rapport à 2b (fig. 3). On perçoit en effet dans le tableau 2 que la série b comporte deux familles de molécules bien définies dans lesquelles les faces  $\alpha$  et  $\beta$  jouent des rôles inverses. Il existe pour 6b deux conformations stables bien définies, 6bS et 6bNE et c'est la conformation nord qui est maintenant la conformation privilégiée (fig. 7). Elles sont séparées par une barrière de pseudorotation de 2,3 kcal/mole. La conformation plus stable, 6bNE, est caractérisée par deux liaisons C-C exceptionnellement distendues ( $r_{23}$  et  $r_{26}$ ) de l'ordre de 1,56 Å<sup>18</sup>. Le dièdre C2-C3 présente une éclipse presque totale ( $\tau_1 = -11,4^\circ$  fig. 7 et tableau 3). Le méthyle  $3\alpha$  est légèrement axial ( $\tau_1 - \tau_2 = -43^\circ$ )<sup>9</sup>; le mésityle n'est ni axial ni équatorial ( $\tau_0 - \tau_1 = -5^\circ$ ; même inclinaison de Ar et de Me $2\alpha$ ). Par ailleurs, il est à noter que cette confor-

Fig. 7 Molécule 6b - a, b) conformations stables ; c) état de transition au cours de la rotation de Ar.

mation 6bNE présente le plus grand plissement  $\tau_m$  rencontré (42,5°) parmi les conformations stables de cette étude (la conformation 6aNW, fig. 5 et 10, est en réalité une conformation métastable). Sa relative stabilité résulte du fait que le Me $2\alpha$  est presque dans le plan de symétrie du mésityle ( $\phi = -16^\circ$ ), avec juste un petit décalage qui diminue l'interaction de Me $3\alpha$  avec un des méthyles *ortho* de Ar. Le caractère légèrement axial de ce Me $3\alpha$  contribue d'ailleurs à cette diminution d'interaction. La situation est tout à fait différente pour la conformation 6bS dans laquelle un méthyle *ortho* de Ar s'insère juste entre Me $2\alpha$  et Me $3\alpha$  ( $\phi = 33^\circ$ ). Contrairement à la conformation la plus stable 6bNE, cette conformation est la plus plate ( $\tau_m = 37,3^\circ$ ) rencontrée au cours de cette étude. En ce qui concerne l'interprétation des couplages observés en RMN (tableau 2), la stabilisation relative des conformations de type N rend parfaitement compte du caractère équatorial des protons H3 $\beta$ , H4 $\alpha$  et H5 $\beta$  dans 6b alors que nous les trouvons axiaux dans 2b ou 6a. Notons que la molécule 7b doit avoir une courbe d'énergie de même allure que 6b, avec probablement une stabilisation relative accrue de la conformation nord. La rotation du mésityle de 6b est assez difficile et s'accompagne de déformations corrélées de l'hétérocycle : en particulier le croisement d'un méthyle *ortho* de Ar et de Me $2\alpha$  semble devoir nécessiter le passage par une conformation équatoriale

( $E^{\ddagger} = 32,8$  kcal/mole,  $\phi = 90,2^{\circ}$ ,  $P = 127,2^{\circ}$ ,  $\tau_m = 41,2^{\circ}$ ,  $\tau_2 = -24,9^{\circ}$ ) ce qui induit un passage  $6bNE \rightarrow 6bS$ , avec retour ultérieur à  $6bNE$  par pseudorotation. La barrière de rotation calculée (8,9 kcal) correspond à la barrière  $\Delta E\phi$  de  $6bS$  (7,9 kcal) augmentée de l'énergie nécessaire pour monter au préalable à  $6bS$  ( $\approx 1$  kcal). Elle concorde bien avec la valeur expérimentale mesurée par RMN ( $\Delta G^{\ddagger} = 9,6$  à  $10$  kcal/mole).

Nous avons observé dans la partie "Résultats expérimentaux" que la série c comportait deux familles de substances ayant des conformations bien contrastées et une famille apparemment moins bien typée. Les courbes d'énergie de la figure 3 confirment bien ces observations.

Dans la molécule 1c, le méthyle- $\beta$  modifie très légèrement la surface d'énergie trouvée pour 1a. La courbe consiste en un large palier relativement plat se terminant par deux conformations 1cS et 1cN légèrement privilégiées d'énergies voisines (fig. 3 et tableau 3). La déformation de pseudorotation de l'hétérocycle qui fait passer d'une forme à l'autre, nécessite une énergie d'activation de 0,5 kcal/mole et s'accompagne d'une légère réorientation progressive du groupe phényle de  $\phi = 46^{\circ}$  pour 1cS à  $14^{\circ}$  pour 1cN. Pour chaque conformation (1cS ou 1cN), les barrières d'énergie du phényle sont encore assez faibles, mais s'accompagnent de variation de la géométrie de l'hétérocycle plus nette que pour 1a ( $P = 140$  à  $167,5^{\circ}$  pour 1cS, et  $P = 37$  à  $-50^{\circ}$  pour 1cN) avec possibilités de passage pour 1cN, vers les conformations Sud par des chemins d'énergies d'activation équivalentes. Comme pour 1a, on note que les couplages observés en RMN, ont des valeurs très moyennes (tableau 2).

Pour 2c, une seule conformation est stable 2cNE au fond d'une cuvette profonde de 1,5 kcal/mole. Le méthyle  $\beta$  est dans le plan bissecteur du mésityle (fig.8). En fait ceci doit rester vrai pour tous les termes de la série c pour lesquels le méthyle- $\beta$  apparaît à haut champ, vers 0,6 à 0,7 ppm (tableau 1) en raison de sa position par rapport au cône d'anisotropie du cycle aromatique<sup>19</sup>. La rotation du mésityle devrait surmonter une barrière de 19,4 kcal si elle devait se faire à partir de 2cNE avec passage par un maximum NW ( $E^{\ddagger} = 33,0$  kcal/mole,  $\phi = 157^{\circ}$ ,  $P = -46,4^{\circ}$ ,  $\tau_m = 52,5^{\circ}$ ,  $\tau_2 = 36,2^{\circ}$ ), le Me $\beta$  étant alors en contact avec un méthyle *ortho* de Ar. En fait, il y a gain d'énergie en passant d'abord par pseudorotation vers une conformation 2cSE du plateau de la surface d'énergie potentielle ; la rotation de Ar s'accompagne alors de déformations moindres de l'hétérocycle dans la région Sud avec une barrière de 12,4 kcal/mole qui peut alors se comparer

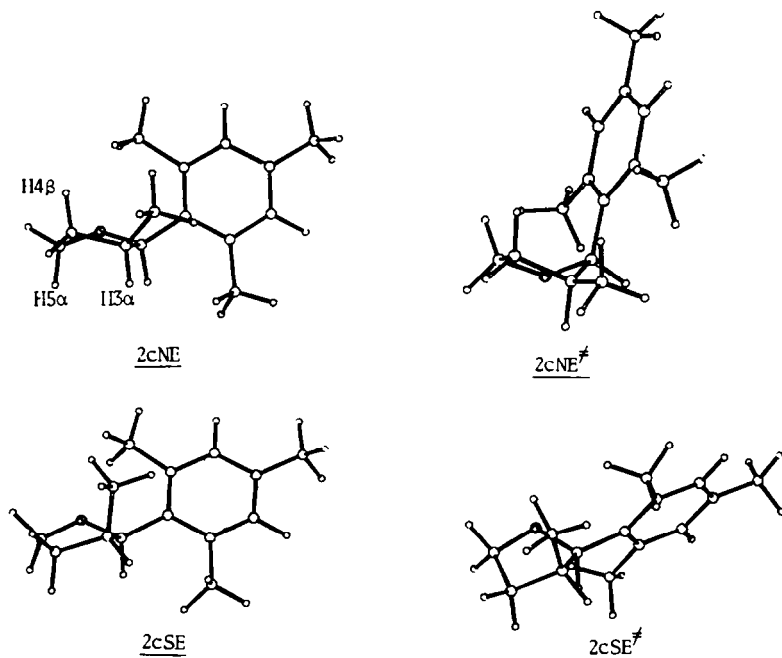


Fig. 8 Molécule 2c - a) conformations stables 2cNE et 2cSE ; b) rotation de Ar : états de transition, à partir de 2cNE (Ar axial, méthyle équatorial), à partir de 2cSE (Ar équatorial, méthyle axial).

à la valeur  $\Delta G^{\ddagger} = 13,9$  kcal/mole obtenue par RMN. Ce processus assisté NE  $\rightarrow$  SE n'est toutefois pas concurrentiel de celui de pseudorotation de l'hétérocycle sans réorientation du mésityle qui n'exige que 1,5 kcal/mole. D'autre part, ce passage obligé par la conformation 2cSE au cours de la rotation du groupe mésityle explique peut-être la valeur un peu petite du couplage  $J_{H3\alpha H4\beta} = 5,5$  Hz pour un dièdre de  $150^\circ$  dans la conformation stable 2cNE (tableau 4).

Lorsque le mésitylène est remplacé par le durène (molécule 3c), la courbe d'énergie en fonction de  $\tau_2$  reste inchangée bien que les couplages trans présentent des variations de 0,5 à 0,8 Hz. Sans doute, est-ce encore le résultat de l'influence de la rotation de Ar sur la distribution des conformations du tétrahydrofuranne? Il faudrait, pour rendre compte des couplages observés en RMN, tenir compte de la surface d'énergie par rapport au moins aux deux paramètres  $\tau_2$  et  $\phi$ . Notons toutefois que dans la plupart des cas, on trouve une concordance satisfaisante ( $\approx 1$  Hz) avec les couplages calculés en utilisant l'équation de Karplus simple, avec une répartition boltzmannienne des conformations représentées par une vingtaine de points des courbes de la figure 3. ( $J = \sum N_i J_i$  avec  $N_i = \exp(-E_i/RT) / \sum \exp(-E_i/RT)$ .)

Avec la molécule 5c, on trouve une courbe d'énergie différente des précédentes, avec deux minima bien définis, d'énergie voisine, 13,9 kcal/mole, 5cN et 5cS. En fait, la comparaison des valeurs des dièdres  $3\alpha 4\beta$ ,  $4\beta 5\alpha$  et  $4\alpha 5\beta$  du tableau 4 et des valeurs des couplages trans correspondants du tableau 2 montre clairement que la conformation 5cN doit avoir plus de poids que 5cS. La rotation du groupe phényle à partir de ces conformations stables peut se faire par de nombreux chemins énergétiquement équivalents mais présentant de nombreuses discontinuités des valeurs de P (sauts conformationnels sans variations notables de l'énergie). Il n'est pas aisé de rendre compte de façon simple de la grande importance relative de la conformation 5cN sur les valeurs de J.

Pour la molécule 6c, avec deux méthyles en  $2\alpha$  et  $3\beta$  enserrant le mésityle, on ne trouve plus qu'une seule conformation stable, cette fois-ci de type Sud, 6cSE (fig. 3). De nouveau, le méthyle  $3\beta$  est près du plan bissecteur du mésityle dont l'un des méthyles *ortho* s'intercale entre les méthyles  $2\alpha$  et  $3\beta$  (fig. 9). La cuvette d'énergie potentielle où se situe 6cSE est profonde de 2,5 kcal/mole ce qui correspond à une conformation relativement privilégiée (à laquelle les grandeurs des couplages vicinaux observés conviennent bien) mais non tout à fait rigide. Dans cette conformation 6cSE, la rotation de Ar est très difficile (barrière  $\Delta E\phi$  de 20,8 kcal/mole à rapprocher de  $\Delta G^{\ddagger} = 18,3$  kcal/mole obtenue par RMN). Elle se fait par une conformation Nord d'énergie maximum ( $E^{\ddagger} = 42,3$  kcal,  $\phi = 93,9^\circ$ ,  $P = 19,1^\circ$ ,  $\tau_m = 37^\circ$ ,  $\tau_2 = 34,9^\circ$ ) avec proximité simultanée des méthyles *ortho* de Ar avec Me $2\alpha$  et Me $3\beta$ . Elle induit des variations prononcées de la géométrie de l'hétérocycle, avec engrenage des méthyles dans la région d'énergie maximum. Le calcul amène à considérer un allongement de la liaison  $C_2 - C_3$  (de 1,55 à 1,56 Å) et des déformations marquées des angles de valence de l'hétérocycle conduisant à un léger allongement de celui-ci le long de l'axe bissecteur passant par l'oxygène.

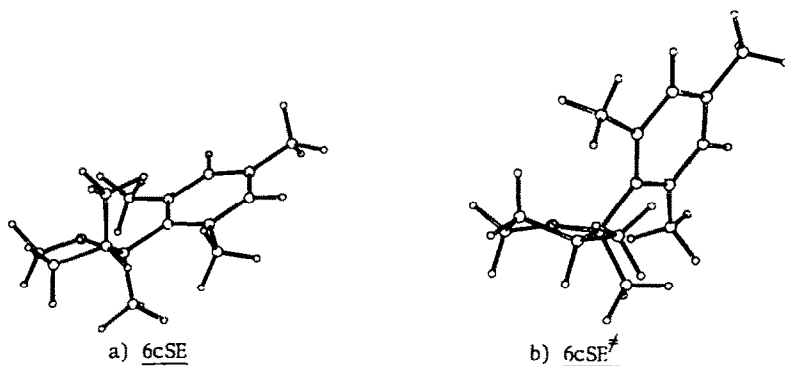


Fig. 9 Molécule 6c - a) conformation stable ; b) état de transition au cours de la rotation de Ar.

En conclusion, rappelons d'abord brièvement les résultats généraux concernant l'analyse conformationnelle du tétrahydrofuranne. Les études les plus nombreuses concernent les nucléosides et les nucléotides <sup>7, 20</sup>. Ces molécules présentent deux types de conformations à l'état solide : le type N ( $-30^\circ < P < 60^\circ$ ) et le type S ( $135^\circ < P < 220^\circ$ ) <sup>20</sup>. Les calculs effectués ont en effet indiqué que la courbe  $E = f(P)$  comporte généralement bien deux minima, N et S <sup>11, 21</sup>. La RMN en solution confirme effectivement l'existence de ces deux formes en équilibre <sup>7, 10, 11</sup>.

En ce qui concerne nos résultats, les calculs par la méthode MM2 ont révélé deux types d'anomalies : par exemple la courbe d'énergie peut ne présenter qu'un seul minimum d'énergie, ou bien la géométrie de certaines conformations stables comme 2aE ou 2bE (fig.10) peut s'écarter notablement de celle des nucléosides <sup>20</sup> (conformation équatoriales). Les minima d'énergie calculés ne sont guère profonds et aucune des molécules à substituants non polaires examinées ne peut être

considérée comme conformationnellement pure, la géométrie de l'hétérocycle variant seule ou sous l'effet de la rotation du substituant aromatique. En effet, si la pseudorotation pure peut avoir lieu sans changement notable dans l'orientation du groupe aromatique, la déformation de l'hétérocycle constitue une assistance parfois indispensable à la rotation souvent très gênée du groupe aromatique.

Les observations de RMN (notamment l'examen des couplages) confirment que les conformations stables du cycle tétrahydrofuranne ont des géométries très variables selon la taille et l'orientation relative des substituants. Dans tous les cas examinés, notamment pour les plus forts encombrements, l'hétérocycle reste flexible et la rotation du groupe aromatique n'est jamais strictement empêchée.

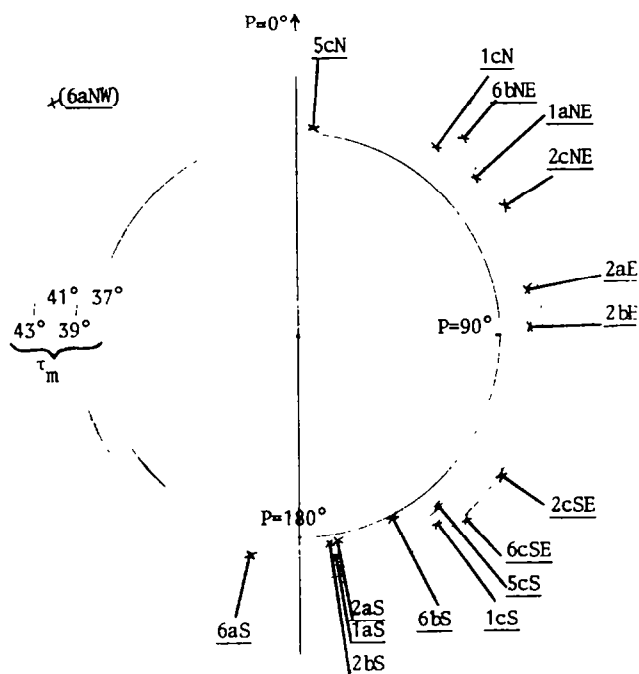


Fig.10 Répartition sur le cercle de pseudorotation, des conformations stables calculées par la méthode MM2.

### Partie expérimentale

Les calculs ont été réalisés avec le calculateur GOULD UTX-32 de l'Université Pierre et Marie Curie. Les programmes standards du QCPE ont été adaptés au fortran 77 du compilateur et transformés en mode interactif.

Les spectres de RMN de protons sont effectués sur spectrographes Bruker WM250 ou WM500, du Centre de Spectrochimie de l'Université Pierre et Marie Curie.

Les composés tétrahydrofuranniques ont été préparés par hydrogénation des dérivés dihydrofuranniques <sup>16, 22</sup>. Les stéréoisomères ont été séparés par chromatographie en couche mince sur silice (éther de pétrole ou mélanges éther de pétrole-éther) ou par chromatographie en phase vapeur sur silicone SE30.

## REFERENCES

1. R.S. WARD, *Chem. Soc. Reviews*, 1982, 75.
2. a) K.V. SARKANEN et A.F.A. WALLIS, *J. Heteroc. Chem.*, 1973, 10, 1025.  
b) S.F. FONSECA, L.E.S. BARATA, E.A. RÚVEDA et P.M. BAKER, *Canad. J. Chem.*, 1979, 57, 441.
3. a) R.V. LEMIEUX et B. FRASER-REID, *Canad. J. of Chemistry*, 1965, 43, 1460.  
b) P. DESLONGCHAMPS, D.D. ROWAN, N. POTHIER, G. SAUVE et J.K. SAUNDERS, *Canad. J. of Chem.*, 1981, 59, 1105 et 1744.  
c) A.J. BRIGGS, R. GLENN, P.G. JONES, A.J. KIRBY et P. RAMASWAMY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, 106, 6200.
4. a) G. DANA et C. ROOS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 371.  
b) F. RENAUD, S. MOREAU et A. LABLACHE-COMBIER, *Tetrahedron*, 1985, 962.
5. a) D.B. DAVIS, *Progress in NMR spectroscopy*, 1978, 12.  
b) N. PATTABIRAMAN, N. RAO et M. JAGANNATHA, *Intern. J. Biol. Macromol.*, 1982, 4, 91.
6. N.L. ALLINGER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8127, programme MM2, N.L. ALLINGER et Y.H. YUH, *QCPE*, 1981, 13, 395.
7. C. ALTONA et M. SUNDARALINGAM, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 8205.  
Les valeurs des  $\tau_j$  utilisées dans ces formules sont directement déduites du calcul MM2 et ne correspondent donc pas exactement aux valeurs déduites des paramètres de pseudorotation  $\tau_j = \tau_m \cos|P + 144(j-2)|$  formule rigoureuse seulement pour un pentagone régulier. On observe notamment (tableau 3) que certains  $\tau_j$  peuvent être légèrement supérieurs à  $\tau_m$ .
8. D. CREMER et J.A. POPLÉ, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1354 et 1358.
9. R. BUCOURT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2080.
10. a) C. ALTONA et M. SUNDARALINGAM, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2333.  
b) W.K. OLSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 278.  
c) C. ALTONA, *J. of the Royal Nederl. Chem. Soc.*, 1982, 101, 413.
11. a) C.A.G. HAASNOOT, F.A.A.M. de LEEUW, H.P.M. de LEEUW et C. ALTONA, *Org. Magn. Reson.*, 1981, 15, 43.  
b) J.A. GERLT et A.V. YOUNGBLOOD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7433.
12. E. TOUBOUL, G. DANA et O. CONVERT, *Org. Magn. Reson.*, 1984, 22, 636.
13. D.A. KLEIR et G. BINSCH, *QCPE*, 1970, 11, 165.
14. B.F. BONINI, L. GROSSI, L. LUNAZZI et D. MACCIANTELLI, *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 517.
15. a) A.L. VAN GEET, *Anal. Chem.*, 1970, 42, 679.  
b) C. PICCINNI-LEOPARDI, O. FABRE et J. REISSE, *Org. Magn. Reson.*, 1976, 8, 233.
16. E. TOUBOUL, G. DANA et O. CONVERT, *Tetrahedron*, 1987, 43, 543.
17. I. STEWART, *Oh! Catastrophe*, Libr. classique E. BELIN, 1982.
18. Les valeurs généralement trouvées pour  $r_{26}$  sont voisines de 1,52 Å car l'un des carbones est  $sp^2$ .  
En fait la liaison s'allonge toujours lorsque C2 est quaternaire.
19. A. ZYSMAN, G. DANA et J. WIEMANN, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, 1019; comparer aussi les  $\delta_{Me-3\alpha}$  et  $\delta_{Me-3\beta}$  du tableau 1.
20. S.C. HARVEY et M. PBRABHAKARAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, 108, 6128.
21. W.K. OLSON et J.L. SUSSMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 270.
22. G. DANA, B. FIGADERE et E. TOUBOUL, *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 5683.